



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁷ : A61K 9/00, 9/20	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 00/27357 (43) Date de publication internationale: 18 mai 2000 (18.05.00)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/02681 (22) Date de dépôt international: 3 novembre 1999 (03.11.99) (30) Données relatives à la priorité: 98/14034 6 novembre 1998 (06.11.98) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): LABORATOIRES PROGRAPHARM [FR/FR]; Z.I. Saint Arnoult, F-28179 Châteauneuf-en-Thymerais (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): CHAUVEAU, Charles [FR/FR]; 2, ruelle des Bruyères, F-06560 Valbonne (FR). ZUCCARELLI, Jean-Marc [FR/FR]; Résidence Clos Lamartine, 126, chemin de la Parouquine, F-06600 Antibes (FR). NOURI, Nourredine [FR/FR]; 10, boulevard de la République, F-06400 Cannes (FR). BARBERO, Maryvonne [FR/FR]; Les Comores Plaisance-Anjouan, 521, chemin du Puy, F-06600 Antibes (FR). (74) Mandataires: TOUATI, Catherine etc.; Cabinet Plasseraud, 84, rue d'Amsterdam, F-75440 Paris Cedex 09 (FR).		(81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
(54) Title: IMPROVED FAST DISINTEGRATING TABLET (54) Titre: COMPRIME A DELITEMENT RAPIDE PERFECTIONNE (57) Abstract <p>The invention concerns an improved multiparticulate tablet disintegrating in the mouth in contact with saliva in less than 40 seconds. The invention is characterised in that it is based on particles of coated active principle, said particles having intrinsic compression properties and a mixture of carriers, the proportion of carrier mixture relative to coated active principle particles being 0.4 to 6 parts by weight, the carrier mixture comprising: a disintegrating agent; a diluting soluble agent with binding properties; a lubricant; a permeabilizing agent; and advantageously lubricants, sweeteners, flavouring and colouring agents, the proportion of disintegrating agent and soluble agent relative to the tablet mass being 1 to 15 wt.% for the former and 30 to 90 wt.% for the latter.</p> (57) Abrégé <p>La présente invention a pour objet un comprimé multiparticulaire perfectionné se désagréant dans la bouche au contact de la salive en moins de 40 secondes, caractérisé par le fait qu'il est à base de particules de principe actif enrobé, lesdites particules présentant des caractéristiques intrinsèques de compression et d'un mélange d'excipients, la proportion de mélange d'excipients par rapport aux particules de principe actif enrobé étant de 0,4 à 6 parties en poids le mélange d'excipients comprenant un agent de désagréation, un agent soluble diluant à propriétés liantes, un lubrifiant, un agent perméabilisant, et, avantageusement des lubrifiants, des édulcorants, des arômes et des colorants, la proportion d'agent de désintégration et d'agent soluble par rapport à la masse du comprimé étant de 1 à 15 % en poids pour le premier et de 30 à 90 % en poids pour le second.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

COMPRIME A DELITEMENT RAPIDE PERFECTIONNE

L'invention a pour objet un comprimé à délitement rapide du genre de ceux qui se désagrègent
5 dans la bouche en moins de 40 secondes, lequel comprimé comprend des particules de principe actif enrobé, lesdites particules présentant des caractéristiques de compression intrinsèques, et un mélange d'excipients.

Comme principe actif pouvant servir à la
10 réalisation des comprimés selon l'invention, on peut citer par exemple l'ibuprofène, le paracétamol et l'aspirine.

On connaît déjà des comprimés à base d'ibuprofène.

15 Ainsi, le brevet US 5,215,755 décrit des comprimés à mâcher dans lesquels l'ibuprofène est présent sous la forme de granules comportant un enrobage à base d'hydroxyéthylcellulose ou d'un mélange hydroxyéthylcellulose/hydroxypropylméthylcellulose. Cet
20 enrobage a été choisi pour remédier aux déficiences constatées en rapport avec les enrobages antérieurs à base d'éthylcellulose seule.

L'invention a pour but de fournir des comprimés obtenus à l'aide de particules de principe actif enrobé
25 qui présentent non seulement un délitement rapide dans la bouche en moins de 40 secondes mais également une palatabilité agréable, ainsi que des caractéristiques de dureté satisfaisantes permettant l'industrialisation de sa fabrication et qui se conservent suffisamment
30 dans des conditions normales de stockage pour permettre leur manipulation par le patient, ces comprimés permettant également une biodisponibilité optimale du principe actif.

Le comprimé conforme à l'invention est caractérisé par le fait qu'il est à base de particules de principe actif enrobé, lesdites particules présentant des caractéristiques de compression intrinsèques et d'un
5 mélange d'excipients, la proportion de mélange d'excipients par rapport au principe actif enrobé étant de 0,4 à 6, de préférence de 1 à 4 parties en poids, le mélange d'excipients comprenant

- un agent de désagrégation
- 10 - un agent soluble diluant à propriétés liantes, constitué par un polyol de moins de 13 atomes de carbone se présentant soit sous la forme du produit directement compressible dont le diamètre moyen des particules est de 100 à 500µm, soit sous la forme d'une
15 poudre dont le diamètre moyen des particules est inférieur à 100 µm, ce polyol étant de préférence choisi dans le groupe comprenant le mannitol, le xylitol, le sorbitol et le maltitol, étant entendu que le sorbitol ne peut être utilisé seul et que, dans le
20 cas où l'agent soluble diluant à propriétés liantes est unique, il est utilisé sous la forme du produit directement compressible alors que, dans le cas où il y a au moins deux agents solubles diluants à propriétés liantes, l'un est présent sous la forme directement
25 compressible et l'autre sous la forme poudre, le polyol pouvant alors être le même, les proportions de polyol directement compressible et de polyol poudre étant de 99/1 à 20/80, de préférence de 80/20 à 20/80,
 - un lubrifiant,
 - 30 - un agent perméabilisant, et
 - avantageusement des édulcorants, des arômes et des colorants,

la proportion d'agent de désagrégation et d'agent soluble par rapport à la masse du comprimé étant de 1 à 15%, de préférence de 2 à 7% en poids pour le premier et de 30 à 90%, de préférence de 40 à 70% en poids pour le second.

L'agent soluble diluant à propriétés liantes est constitué par un polyol de moins de 13 atomes de carbone se présentant soit sous la forme du produit directement compressible dont le diamètre moyen des particules est compris entre 100 et 500 micromètres, soit sous la forme d'une poudre dont le diamètre moyen des particules est inférieur à 100 micromètres, ce polyol étant de préférence choisi dans le groupe comprenant le mannitol, le xylitol, le sorbitol et le maltitol, le sorbitol ne pouvant être utilisé seul.

Lorsque l'agent soluble diluant à propriétés liantes est unique, donc différent du sorbitol, il est utilisé sous la forme du produit directement compressible.

Lorsqu'on a recours à au moins deux agents solubles diluants à propriétés liantes, l'un est présent sous la forme du produit directement compressible et l'autre, qui peut être constitué par le même polyol, sous la forme d'une poudre dont le diamètre moyen des particules constitutives est inférieur à 100 micromètres, les proportions de polyol directement compressible et de polyol poudre étant de 99/1 à 20/80, de préférence de 80/20 à 20/80.

L'agent de désagrégation est choisi dans le groupe comprenant notamment la carboxyméthylcellulose sodique réticulée désignée dans le métier par le terme croscarmellose, la crospovidone et leur mélange. Grâce au choix et à la proportion de cet agent de désagrégation, le comprimé conserve une dureté

acceptable pour des conditions de manipulation normales des comprimés lorsqu'ils sont conservés en conditionnement étanche jusqu'à des températures d'au moins 30°C.

5 Les proportions respectives d'agent de désagrégation et d'agent soluble retenues pour la constitution de l'excipient sont, par rapport à la masse du comprimé, de 1 à 15% en poids pour le premier et de 30 à 90% en poids pour le second.

10 Le lubrifiant préférentiellement utilisé dans ce mélange d'excipients est choisi dans le groupe comprenant le stéarate de magnésium, le stéarylfumarate de sodium, l'acide stéarique, le polyoxyéthylèneglycol micronisé (Macrogol 6000 micronisé), et leurs mélanges
15 Il peut être utilisé dans une proportion de 0,05 à 2% par rapport à la masse totale du comprimé.

Comme agent perméabilisant on utilise un composé choisi dans le groupe comprenant notamment des silices ayant une grande affinité pour les solvants aqueux,
20 telles que la silice précipitée plus connue sous le nom de marque Syloid®, les maltodextrines, les β -cyclodextrines et leurs mélanges.

L'agent perméabilisant permet la création d'un réseau hydrophile qui facilite la pénétration de la
25 salive et contribue ainsi à une meilleure désagrégation du comprimé.

Selon un mode de réalisation tout à fait avantageux des comprimés conformes à l'invention, l'agent perméabilisant est la silice précipitée plus
30 connue sous le nom de marque Syloid® FP244. En effet, non seulement cette silice contribue à une meilleure désagrégation des comprimés mais en outre, de par ses propriétés d'agent d'écoulement, elle favorise les

réarrangements particuliers au cours de la compression et elle permet de réduire , d'une part, la quantité de lubrifiant hydrophobe nécessaire pour assurer la fabrication dans des conditions optimales et, d'autre
5 part, de réduire l'intensité de la force de compression pour obtenir un comprimé manipulable dans des conditions industrielles.

La proportion d'agent perméabilisant par rapport à la masse du comprimé est comprise entre 0,5 et 5% en
10 poids.

On fait comporter également au mélange d'excipients entrant dans la composition des comprimés selon l'invention un édulcorant, et éventuellement un arôme et un colorant.

15 L'édulcorant peut être choisi dans le groupe comprenant notamment l'aspartam, l'acesulfame de potassium, le saccharinate de sodium, la néohespéridine dihydrochalcone, et leurs mélanges.

Les arômes et colorants sont ceux utilisés
20 habituellement en pharmacie pour la préparation de comprimés.

Les comprimés conformes à l'invention présentent, par rapport aux comprimés du genre en question qui existent déjà, une amélioration, de la
25 palatabilité et en particulier du goût et de la texture et peuvent permettre de réduire le ratio masse du comprimé/dose de principe actif.

Ils présentent une dureté satisfaisante permettant leur manipulation dans des conditions
30 opératoires standards sans précautions opératoires particulières. A titre indicatif, on signale que des duretés répondant à ces conditions sont généralement comprises entre 20 et 70 Newtons.

Les comprimés conformes à l'invention peuvent être préparés de la façon suivante ou par tout autre procédé approprié. On ajoute des particules de principe actif enrobé présentant des caractéristique intrinsèques de compression à un mélange d'excipients comportant un agent de désagrégation, un agent soluble diluant à propriétés liantes, et un agent perméabilisant, et avantageusement un lubrifiant, des édulcorants, des arômes et des colorants, dans les proportions indiquées ci-dessus. Le mélange ainsi obtenu est soumis à une homogénéisation dans un mélangeur à sec. Le mélange est ensuite soumis à une force de compression qui confère au comprimé résultant une dureté satisfaisante permettant l'industrialisation de sa fabrication et sa manipulation dans des conditions normales sans précautions opératoires particulières; à titre indicatif, on signale que des duretés répondant à ces conditions sont généralement comprises entre 20 et 70 Newtons.

20

EXEMPLES

EXEMPLE 1.

Comprimé d'ibuprofène dosé à 200 mg

25

Le tableau I donne la formule unitaire et la formule centésimale de ce comprimé.

30

Tableau I

Constituants	Formule unitaire	Formule centésimale
Granulé enrobé d'ibuprofène	261,70	37,24
Mannitol granulé	186,65	26,71
Mannitol pulvérulent	186,65	26,76
Croscarmellose	21,00	3,00
Silice précipitée	7,00	1,00
Aspartam	9,60	1,37
Acésulfame de potassium	6,40	0,91
Arôme citron	16,00	2,29
Arôme menthe	2,00	0,29
Stéarate de magnésium	3,00	0,43
	700,00 mg	100,00

Ce comprimé est préparé comme indiqué ci-après.

On calibre les excipients identifiés dans le
5 tableau I sur une grille de 1000µm d'ouverture de mailles.

On pèse les différents constituants dans des récipients séparés de contenance adaptée.

On introduit dans un mélangeur par retournement
10 des particules enrobées d'ibuprofène (dont la formule est donnée dans le Tableau II ci-après), le mannitol granulé, le mannitol pulvérulent, la croscarmellose, l'aspartam, l'acésulfame de potassium, la silice précipitée et les arômes.

15 On prépare un mélange homogène.

On arrête le mélangeur et on ajoute le stéarate de magnésium et on poursuit l'opération de mélange pendant 1 à 5 min suivant la masse du mélange.

On comprime le mélange obtenu sur une
20 machine rotative afin d'obtenir des comprimés ayant le caractéristiques suivantes :

- masse moyenne comprise entre 665mg et 735mg;

- résistance à la rupture comprise entre 20 et 50 N ;

- temps de désagrégation moyen en bouche inférieur à 40 secondes.

- 5 Ce temps de désagrégation correspond à la durée qui sépare, d'une part, le moment de la mise en place du comprimé dans la bouche au contact de la salive et, d'autre part, le moment de la déglutition de la suspension résultant de la désagrégation du comprimé au
- 10 contact de la salive.

Tableau II

Formule du granulé enrobé d'ibuprofène

Ibuprofène	200,00
Ethylcellulose	40,00
Silice précipitée	13,70
Hydroxypropylméthylcellulose	8,00
	261,70 mg

15 **EXEMPLE 2: Comprimé d'aspirine dosé à 500mg**

Le tableau III donne la formule unitaire et la formule centésimale de ce comprimé.

Tableau III

Constituants	Formule unitaire	Formule centésimale
Granulé enrobé d'aspirine	564,00	40,26
Mannitol granulé	333,00	23,77
Mannitol pulvérulent	333,00	23,77
Crospovidone	120,00	8,57
Silice précipitée	14,00	1,00
Aspartam	14,40	1,03
Acésulfame de potassium	9,60	0,69
Arôme citron	5,00	0,36
Stéarylfumarate de sodium	7,00	0,50
	1400,00mg	99,928622

Les comprimés sont préparés de la même façon que dans l'exemple 1, à l'aide de granulés enrobés ayant la formule donnée dans le tableau IV ci-après.

5

Tableau IV**Formule du granulé enrobé d'aspirine**

Aspirine	500,0
Ethylcellulose	50,0
Hydroxypropylméthylcellulose	10,0
Silice colloïdale	4,0
	564,0 mg

10 **EXEMPLE 3 : Comprimé de paracétamol dosé à 500mg**

Le tableau V donne la formule unitaire et la formule centésimale de ce comprimé.

Tableau V

Constituants	Formule unitaire	Formule centésimale (%)
Granulé enrobé de paracétamol	566,50	40,44
Mannitol granulé	331,30	23,65
Mannitol pulvérulent	331,30	23,65
Croscovidone	120,00	8,57
Silice précipitée	14,00	1,00
Aspartam	19,20	1,37
Acésulfame de potassium	12,80	0,91
Arôme cassis	5,00	0,36
Stéarate de magnésium	0,90	0,06
	1401,00mg	100,00

15

Les comprimés sont préparés de la même façon que dans l'exemple 1 à l'aide de granulés enrobés ayant la formule donnée dans le tableau VI ci-après.

Tableau VI

Formule du granulé enrobé de paracétamol

Paracétamol	500,0
Dispersion à 30% de poly(éthylacrylate-méthylméthacrylate)	17,0
Copolymère d'aminoalkyl-méthacrylate	33,0
Silice précipitée	16,5
	566,5 mg

REVENDICATIONS

1. Comprimé multiparticulaire perfectionné se
5 désagrégeant dans la bouche au contact de la salive en
moins de 40 secondes, caractérisé par le fait qu'il est
à base de particules de principe actif enrobé, lesdites
particules présentant des caractéristiques intrinsèques
de compression et d'un mélange d'excipients, la
10 proportion de mélange d'excipients par rapport aux
particules de principe actif enrobé étant de 0,4 à 6,
de préférence de 1 à 4 parties en poids, le mélange
d'excipients comprenant
- un agent de désagrégation
 - 15 - un agent soluble diluant à propriétés
liantes, constitué par un polyol de moins de 13 atomes
de carbone se présentant soit sous la forme du produit
directement compressible dont le diamètre moyen des
particules est de 100 à 500µm, soit sous la forme d'une
20 poudre dont le diamètre moyen des particules est
inférieur à 100 µm, ce polyol étant de préférence
choisi dans le groupe comprenant le mannitol, le
xylitol, le sorbitol et le maltitol, étant entendu que
le sorbitol ne peut être utilisé seul et que, dans le
25 cas où l'agent soluble diluant à propriétés liantes est
unique, il est utilisé sous la forme du produit
directement compressible alors que, dans le cas où il y
a au moins deux agents solubles diluants à propriétés
liantes, l'un est présent sous la forme directement
30 compressible et l'autre sous la forme poudre, le polyol
pouvant alors être le même, les proportions de polyol
directement compressible et de polyol poudre étant de
99/1 à 20/80, de préférence de 80/20 à 20/80,

- un lubrifiant,
- un agent perméabilisant, et
- avantageusement des lubrifiants, des édulcorants, des arômes et des colorants,

5 la proportion d'agent de désintégration et d'agent soluble par rapport à la masse du comprimé étant de 1 à 15%, de préférence de 2 à 7% en poids pour le premier et de 30 à 90%, de préférence de 40 à 70% en poids pour le second.

10 2. Comprimé selon la revendication 1 caractérisé par le fait que le principe actif est choisi dans le groupe comprenant notamment l'aspirine, le paracétamol et l'ibuprofène.

15 3. Comprimé selon la revendication 1 ou la revendication 2 caractérisé par le fait que l'agent de désagrégation est choisi dans le groupe comprenant notamment la croscarmellose, la crospovidone et leur mélange.

20 4. Comprimé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé par le fait que l'agent perméabilisant est choisi dans le groupe comprenant les silices présentant une grande affinité pour les solvants aqueux, telles que la silice précipitée, les maltodextrines, les β -cyclodextrines et leurs mélanges.

25 5. Comprimé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé par le fait que l'agent perméabilisant est la silice précipitée.

30 6. Comprimé selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé par le fait que la proportion d'agent perméabilisant par rapport à la masse du comprimé est de 0,1 à 10%, et de préférence de 0,5 à 5%.

7. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé par le fait que le lubrifiant est choisi dans le groupe comprenant

notamment le stéarate de magnésium, le stéarylfumarate de sodium, l'acide stéarique, le polyoxyéthylèneglycol micronisé, et leurs mélanges.

8. Comprimé selon l'une des revendications 1 à 5 7, caractérisé par le fait que l'édulcorant est choisi dans le groupe comprenant notamment l'aspartam, l'acesulfame de potassium, le saccharinate de sodium, la néohespéridine dihydrochalcone, et leurs mélanges.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 99/02681

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/00 A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 320 848 A (R.P.GEYER ET AL.) 14 June 1994 (1994-06-14) claims column 4, line 45 -column 5, line 68 column 6, line 44 -column 7, line 10 examples 1,3-5,9,10 ---	1-8
Y	EP 0 745 382 A (YAMANOUCHI) 4 December 1996 (1996-12-04) claims page 5, line 20 - line 28 page 5, line 45 -page 6, line 3 page 6, line 18 page 7, line 40 -page 8, line 7 page 8, line 11 - line 13 page 9, line 51 -page 10, line 11 examples 10-12,16,17 --- -/--	1-8

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 February 2000

Date of mailing of the international search report

15/02/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scarponi, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter nal Application No
PCT/FR 99/02681

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>US 5 215 755 A (E.J.ROCHE ET AL.) 1 June 1993 (1993-06-01) cited in the application claims column 3, line 65 -column 4, line 5 column 8, line 40 -column 9, line 50 column 10, line 49 -column 11, line 7 ---</p>	1-8
Y	<p>WO 91 15194 A (UPJOHN) 17 October 1991 (1991-10-17) claims page 5, line 16 - line 31 ---</p>	1-8
Y	<p>US 5 084 278 A (A.M.MEHTA) 28 January 1992 (1992-01-28) claims column 8, line 3 - line 14 examples 2,4 ---</p>	1-8
Y	<p>WO 93 01805 A (PROGRAPHARM) 4 February 1993 (1993-02-04) claims page 6, line 8 - line 35 examples 1,3,4 ---</p>	1-8
Y	<p>US 5 814 332 A (S.R.GHANTA ET AL.) 29 September 1998 (1998-09-29) claims 1,3 example 2 ---</p>	1-8
Y	<p>WO 89 02266 A (MALLINCKRODT) 23 March 1989 (1989-03-23) claims page 5, line 31 - line 38 page 6, line 23 - line 32 -----</p>	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/FR 99/02681

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5320848 A	14-06-1994	US 5380535 A AU 653423 B AU 2146792 A CA 2103443 A,C EP 0587744 A JP 2948317 B JP 6511478 T WO 9221328 A	10-01-1995 29-09-1994 08-01-1993 29-11-1992 23-03-1994 13-09-1999 22-12-1994 10-12-1992
EP 745382 A	04-12-1996	AU 699715 B AU 1467195 A FI 963022 A NO 963180 A NZ 278678 A CA 2179382 A CN 1139878 A HU 74908 A WO 9520380 A PL 315552 A US 5576014 A ZA 9500702 A	10-12-1998 15-08-1995 31-07-1996 30-09-1996 25-03-1998 03-08-1995 08-01-1997 28-03-1997 03-08-1995 12-11-1996 19-11-1996 12-12-1995
US 5215755 A	01-06-1993	CA 2063141 A,C US 5320855 A AT 129406 T AU 646399 B AU 6018190 A CA 2022640 A,C DE 69023183 D DE 69023183 T EP 0411952 A ES 2081349 T GR 90100587 A,B IE 69042 B NZ 234587 A PT 94898 A,B ZA 9006143 A	18-10-1992 14-06-1994 15-11-1995 24-02-1994 07-02-1991 05-02-1991 30-11-1995 18-04-1996 06-02-1991 01-03-1996 30-12-1991 07-08-1996 26-11-1991 18-04-1991 29-04-1992
WO 9115194 A	17-10-1991	AT 121619 T AU 639988 B AU 7256091 A CA 2076983 A DE 69109282 D DE 69109282 T DK 524180 T EP 0524180 A ES 2071986 T FI 924589 A HU 64220 A HU 211247 B NO 300758 B US 5552152 A	15-05-1995 12-08-1993 30-10-1991 12-10-1991 01-06-1995 28-09-1995 04-09-1995 27-01-1993 01-07-1995 09-10-1992 28-12-1993 28-11-1995 21-07-1997 03-09-1996
US 5084278 A	28-01-1992	NONE	
WO 9301805 A	04-02-1993	FR 2679451 A AT 148339 T AU 666666 B	29-01-1993 15-02-1997 22-02-1996

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/FR 99/02681

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9301805 A		AU 2417192 A	23-02-1993
		CA 2092074 A,C	23-01-1993
		DE 69217191 D	13-03-1997
		DE 69217191 T	28-08-1997
		DK 548356 T	11-08-1997
		EP 0548356 A	30-06-1993
		ES 2099275 T	16-05-1997
		GR 3023281 T	30-07-1997
		HK 1007414 A	09-04-1999
		JP 2820319 B	05-11-1998
		JP 6502194 T	10-03-1994
		US 5464632 A	07-11-1995
US 5814332 A	29-09-1998	US 5653993 A	05-08-1997
		AU 7559594 A	14-03-1995
		BR 9407246 A	24-09-1996
		EP 0818992 A	21-01-1998
		WO 9505166 A	23-02-1997
		ZA 9405944 A	08-02-1996
WO 8902266 A	23-03-1989	US 4837031 A	06-06-1989
		AT 84705 T	15-02-1993
		AU 2385188 A	17-04-1989
		CA 1309351 A	27-10-1992
		DE 3877764 A	04-03-1993
		EP 0377658 A	18-07-1990

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem: Internationale No

PCT/FR 99/02681

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K9/00 A61K9/20

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	US 5 320 848 A (R.P.GEYER ET AL.) 14 juin 1994 (1994-06-14) revendications colonne 4, ligne 45 -colonne 5, ligne 68 colonne 6, ligne 44 -colonne 7, ligne 10 exemples 1,3-5,9,10 ---	1-8
Y	EP 0 745 382 A (YAMANOUCHI) 4 décembre 1996 (1996-12-04) revendications page 5, ligne 20 - ligne 28 page 5, ligne 45 -page 6, ligne 3 page 6, ligne 18 page 7, ligne 40 -page 8, ligne 7 page 8, ligne 11 - ligne 13 page 9, ligne 51 -page 10, ligne 11 exemples 10-12,16,17 --- -/--	1-8



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

9 février 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

15/02/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Scarponi, U

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. internationale No
PCT/FR 99/02681

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	<p>US 5 215 755 A (E.J.ROCHE ET AL.) 1 juin 1993 (1993-06-01) cité dans la demande revendications colonne 3, ligne 65 - colonne 4, ligne 5 colonne 8, ligne 40 - colonne 9, ligne 50 colonne 10, ligne 49 - colonne 11, ligne 7 ----</p>	1-8
Y	<p>WO 91 15194 A (UPJOHN) 17 octobre 1991 (1991-10-17) revendications page 5, ligne 16 - ligne 31 ----</p>	1-8
Y	<p>US 5 084 278 A (A.M.MEHTA) 28 janvier 1992 (1992-01-28) revendications colonne 8, ligne 3 - ligne 14 exemples 2,4 ----</p>	1-8
Y	<p>WO 93 01805 A (PROGRAPHARM) 4 février 1993 (1993-02-04) revendications page 6, ligne 8 - ligne 35 exemples 1,3,4 ----</p>	1-8
Y	<p>US 5 814 332 A (S.R.GHANTA ET AL.) 29 septembre 1998 (1998-09-29) revendications 1,3 exemple 2 ----</p>	1-8
Y	<p>WO 89 02266 A (MALLINCKRODT) 23 mars 1989 (1989-03-23) revendications page 5, ligne 31 - ligne 38 page 6, ligne 23 - ligne 32 -----</p>	1-8

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem: Internationale No

PCT/FR 99/02681

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5320848 A	14-06-1994	US 5380535 A AU 653423 B AU 2146792 A CA 2103443 A,C EP 0587744 A JP 2948317 B JP 6511478 T WO 9221328 A	10-01-1995 29-09-1994 08-01-1993 29-11-1992 23-03-1994 13-09-1999 22-12-1994 10-12-1992
EP 745382 A	04-12-1996	AU 699715 B AU 1467195 A FI 963022 A NO 963180 A NZ 278678 A CA 2179382 A CN 1139878 A HU 74908 A WO 9520380 A PL 315552 A US 5576014 A ZA 9500702 A	10-12-1998 15-08-1995 31-07-1996 30-09-1996 25-03-1998 03-08-1995 08-01-1997 28-03-1997 03-08-1995 12-11-1996 19-11-1996 12-12-1995
US 5215755 A	01-06-1993	CA 2063141 A,C US 5320855 A AT 129406 T AU 646399 B AU 6018190 A CA 2022640 A,C DE 69023183 D DE 69023183 T EP 0411952 A ES 2081349 T GR 90100587 A,B IE 69042 B NZ 234587 A PT 94898 A,B ZA 9006143 A	18-10-1992 14-06-1994 15-11-1995 24-02-1994 07-02-1991 05-02-1991 30-11-1995 18-04-1996 06-02-1991 01-03-1996 30-12-1991 07-08-1996 26-11-1991 18-04-1991 29-04-1992
WO 9115194 A	17-10-1991	AT 121619 T AU 639988 B AU 7256091 A CA 2076983 A DE 69109282 D DE 69109282 T DK 524180 T EP 0524180 A ES 2071986 T FI 924589 A HU 64220 A HU 211247 B NO 300758 B US 5552152 A	15-05-1995 12-08-1993 30-10-1991 12-10-1991 01-06-1995 28-09-1995 04-09-1995 27-01-1993 01-07-1995 09-10-1992 28-12-1993 28-11-1995 21-07-1997 03-09-1996
US 5084278 A	28-01-1992	AUCUN	
WO 9301805 A	04-02-1993	FR 2679451 A AT 148339 T AU 666666 B	29-01-1993 15-02-1997 22-02-1996

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem : Internationale No

PCT/FR 99/02681

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9301805 A		AU 2417192 A	23-02-1993
		CA 2092074 A,C	23-01-1993
		DE 69217191 D	13-03-1997
		DE 69217191 T	28-08-1997
		DK 548356 T	11-08-1997
		EP 0548356 A	30-06-1993
		ES 2099275 T	16-05-1997
		GR 3023281 T	30-07-1997
		HK 1007414 A	09-04-1999
		JP 2820319 B	05-11-1998
		JP 6502194 T	10-03-1994
		US 5464632 A	07-11-1995
US 5814332 A	29-09-1998	US 5653993 A	05-08-1997
		AU 7559594 A	14-03-1995
		BR 9407246 A	24-09-1996
		EP 0818992 A	21-01-1998
		WO 9505166 A	23-02-1997
		ZA 9405944 A	08-02-1996
WO 8902266 A	23-03-1989	US 4837031 A	06-06-1989
		AT 84705 T	15-02-1993
		AU 2385188 A	17-04-1989
		CA 1309351 A	27-10-1992
		DE 3877764 A	04-03-1993
		EP 0377658 A	18-07-1990